

法舒地尔注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压的 Meta 分析

李园园 喻淑慧 胡 克

摘 要 **目的** 利用 Meta 分析方法探讨法舒地尔注射液治疗慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 合并肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 的临床疗效。**方法** 计算机检索 MEDLINE/PubMed、中国知网、万方数据库和维普数据库, 查找自建库至 2014 年 11 月公开发表关于法舒地尔注射液治疗 COPD 合并 PAH 的临床随机对照试验。按纳入及排除标准进行文献筛选、资料提取和质量评价后, 使用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 7 项, 总计 624 例 COPD 合并 PAH 患者。Meta 分析结果表明在常规治疗的基础上, 联用法舒地尔注射液的治疗组临床疗效优于常规对照组 ($OR = 3.63, 95\% CI: 2.58 \sim 5.78, P = 0.000$), 并可以改善动脉血氧分压 (PaO_2) 及肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) ($MD = 13.14, 95\% CI: 12.49 \sim 13.79, P = 0.000; MD = 5.27, 95\% CI: 2.60 \sim 7.94, P = 0.000$)。**结论** COPD 合并 PAH 患者在常规基础治疗的基础上联用法舒地尔注射液可明显改善患者的临床疗效, 值得临床推广使用于临床。但由于质量与数量限制, 为了进一步验证这种趋势, 尚需开展更多设计严谨、多中心大样本的随机对照试验证实得出更为科学可靠的结论。

关键词 法舒地尔注射液 慢性阻塞性肺疾病 肺动脉高压 Meta 分析

中图分类号 R543.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.09.009

Meta Analysis of the Treatment of Fasudil Hydrochloride Injection to the Pulmonary Hypertension Related Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Li Yuanyuan, Yu Shuhui, Hu Ke. Department of Respiratory Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430060, China

Abstract **Objective** To evaluate the curative effect of fasudil hydrochloride injection in the treatment of the pulmonary hypertension related COPD with Meta analysis method. **Methods** The databases of MEDLINE/PubMed, CNKI, WanFang database and VIP database were retrieved with computer for searching the randomized controlled trials (RCT) about treatment of the pulmonary hypertension related COPD with routine therapies combining fasudil hydrochloride injection (treatment group) and with routine therapies only (control group) published from database establishing time to Nov. 2014. After screening literature, data extracting and quality reviewing according to inclusion and exclusion criteria, the data were given a meta-analysis by using Review Manager 5.2 software. **Results** Totally 7 RCTs were included involving 624 patients. The results showed that the curative effect was better in treatment group than that in control group ($OR = 3.63, 95\% CI: 2.58 \sim 5.78, P = 0.000$), and PaO_2 and PASP were improved in treatment group ($MD = 13.14, 95\% CI: 12.49 \sim 13.79, P = 0.000; MD = 5.27, 95\% CI: 2.60 \sim 7.94, P = 0.000$). **Conclusion** The routine therapies combining fasudil hydrochloride injection has an improved curative effect on pulmonary hypertension related COPD, while more large-sample and multiple-center RCT with rigorous are required for further identifying this tendency because of limited quantity and quality of this study.

Key words Fasudil hydrochloride injection; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary hypertension; Meta analysis

肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 以肺动脉收缩压 (pulmonary artery systolic pressure, PASP) 和肺血管阻力 (pulmonary vascular resistance, PVR) 进行性升高为特征, 是慢性阻塞性肺疾病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 较为常见的一种并发症, 其主要病理机制是肺小动脉痉挛、内膜增生、重构及原位血栓形成, 最终可导致右心力

衰竭, 甚至死亡^[1]。临床多采用血管紧张素转化酶抑制剂以及钙拮抗剂等药物用于治疗 PH, 其不良反应多, 不能延缓疾病进程, 疗效不满意。研究发现 PAH 患者的 Rho 激酶通路被激活, 法舒地尔注射液是一种新型 Rho 激酶抑制剂, 能够降低肺动脉压力, 还能够逆转肺血管和右心室重构^[2,3]。Rho 激酶抑制剂法舒地尔注射液在 COPD 合并 PAH 患者中已得到了广泛的应用, 多项临床研究也证实了此药的临床疗效, 查阅此方面相关的文献报道较多, 但大规模的法舒地尔治疗 COPD 合并 PAH 的随机对照临床试验 (RCT) 较少。为了给临床用药提供可靠依据, 本研究

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81070065, 81370181)

作者单位: 430060 武汉大学人民医院呼吸科

通讯作者: 胡克, 电子信箱: huke-rmhospital@163.com

对法舒地尔治疗 COPD 合并 PAH 的临床研究进行 Meta 分析,从而在大样本量的前提下评价其治疗 COPD 合并 PAH 的临床疗效。

资料与方法

1. 研究对象:国内外公开发表的关于法舒地尔注射液治疗 COPD 合并 PAH 的临床随机对照试验(RCTs)。

2. 纳入标准:(1)试验采用随机对照设计方案(RCTs)。(2)所有选择研究对象已明确为 COPD 合并 PAH 的患者, COPD 的诊断符合中华医学会呼吸病分会 COPD 学组制定的《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》(2007 年修订版)^[4]。肺动脉高压的诊断符合 2010 年中国肺高血压诊治指南。经临床表现、实验室检查、影像学确诊,排除患有其他器质性疾病、精神疾病、血液性疾病、感染性疾病、免疫性疾病^[5]。(3)两组治疗前性别、年龄、病程、病情严重程度,治疗方案及疗效判定的基本方法、 PaO_2 、PASP($1\text{mmHg}=0.133\text{kPa}$)等均具有可比性。(4)对照组采用常规治疗,包括解痉平喘、化痰、吸氧、强心利尿等治疗,治疗组在对照组基础治疗上联合使用法舒地尔注射液,且疗程 ≥ 14 天。(5)结局指标为治疗前后 COPD 合并 PAH 的临床症状(如心慌、胸闷、气喘及水肿等)、 PaO_2 及 PASP。

3. 排除标准:①非治疗性临床研究、动物试验和细胞组织研究;②单纯描述性研究、非随机对照试验;③观察病例为非单纯 COPD 合并 PAH 的文献或无法区分是否为单纯 COPD 合并 PAH 的文献;④个案报道和病例数 < 10 例者、综述性文献、经验总结、理论探讨等。

4. 文献检索策略:文献语种仅限英文及中文。应用英文检索词“Fasudil”、“COPD”、“chronic obstructive pulmonary disease”、“pulmonary hypertension”、“PAH”,计算机检索 MEDLINE/PubMed 医学数据库。应用中文关键词“法舒地尔注射液”、“COPD”、“肺动脉高压”和“慢性阻塞性肺疾病”检索中国知网、万方和中国维普数据库,选择建库至 2014 年 11 月发表的随机对照临床试验文献。

5. 资料提取:由 2 位评价员对所有纳入文献进行资料提取,若 2 人意见有分歧则通过讨论或由第三方裁定解决。提取内容包括纳入文献的入选标准和样本量,抽样分组方法,研究对象的一般情况,干预措施,疾病疗效评价方法,结局指标中连续性指标的均数和标准差、二分类指标的百分比等。

6. 疗效判断标准:疗效评价参照《慢性肺源性心脏病病情分级和疗效判断标准》中的疗效标准拟定:①显效:患者临床病症与体征消失, $\text{PaO}_2 \geq 60\text{mmHg}$,X 线片显示双肺炎症吸收;②有效:患者临床病症与体征明显减轻, $\text{PaO}_2 \geq 50\text{mmHg}$,X 线片显示双肺炎症部分吸收;③无效:患者临床病症与体征无改善,X 线片显示双肺炎症未吸收;④总有效 = 显效 + 有效。

7. 质量评估:初检文献质量由 2 人按照 Cochrane 手册共同进行评估,包括随机方法、分配隐藏、盲法及退出/失访 4 条。4 条质量标准完全满足为 A 级,引起各种偏倚的可能性

最小;有一项或一项以上标准未描述则称为不清或部分满足,为 B 级,引起偏倚的可能性为中等;有一项或一项以上标准不正确或未使用则为 C 级,最易引起发生各种偏倚。

8. 统计学方法:应用统计软件 RevMan 5.2 对收集的数据进行统计,主要统计过程包括异质性检验、Meta 分析、漏斗图分析。对纳入文献进行 χ^2 检验确认各临床试验是否存在异质性;计量资料采用平均数(mean differences, MD)为效应量;计数资料采用比值比(如 OR 值)作为合并统计量,计算 95% 可信区间(即 95% CI)。通过纳入文献的异质性检验结果 P 值来判断所纳入研究的异质性,以 $\alpha = 0.05$ 为检验标准。如果 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,可认为各研究具有同质性,选用固定效应模型作 Meta 分析;如果 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$,可认为各研究具有异质性,则选择随机效应模型,并通过亚组分析对其异质性来源进行分析。如果无法判断异质性来源,则不进行 Meta 分析,采用描述性分析。同时当某项指标的总研究数 > 5 时,采用漏斗图分析潜在的发发表性偏倚。

结 果

1. 文献检索结果:初检共检索到 502 篇已发表的临床研究文献,其中 109 篇英文,393 篇中文,按照纳入标准,最终纳入 7 篇符合标准的文献,共 624 例 COPD 合并肺动脉高压患者^[5~11]。其中 5 篇观察了临床疗效^[7~11],7 篇文献均检测了 PaO_2 及 PASP^[6~12]。

2. 纳入研究的质量评价:本研究纳入的 7 篇文献均属于随机对照试验研究,试验均采用相同诊断和疗效评定标准,均随机对照分组为治疗组与对照组,且两组患者的一般情况比较差异无统计学意义,仅部分纳入的研究具体描述了随机分组方法^[7~10],所有研究均未具体报道盲法、分配隐藏及退出/失访情况。按照质量评估标准,所有文献均为 B 级证据,质量中等。纳入文献基本情况及质量评价结果见表 1。

3. Meta 分析结果:(1)对临床疗效的影响:5 项研究均报告了联用法舒地尔注射液治疗 COPD 合并肺动脉高压后临床疗效比较的计数结果,并对此作了 Meta 分析。全部研究的异质性检验结果显示, $\chi^2 = 2.26$, $P = 0.69$, $I^2 = 0\%$,表明这些研究是同质的,采用固定效应模型计算其合并统计量(图 1),结果显示:治疗组 227 例患者中 199 例有效;对照组 227 例患者中 160 例有效;OR = 3.20, 95% CI:1.93 ~ 5.30, $P = 0.000$,两组临床疗效比较差异有统计学意义。可见,联用法舒地尔注射液的实验组临床疗效优于常规治疗的对照组。(2)对动脉血氧分压(PaO_2)的影响:7 项研究均检测了治疗前后患者 PaO_2 的结果,并

表 1 法舒地尔注射液治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压纳入研究的一般特征

纳入研究	n (T/C)	干预措施		疗程 (天)	一般情况 可比性	评价 指标	质量 等级
		对照组	治疗组				
倪敏霞 (2010 年) [6]	30/30	常规治疗	常规治疗 + F 30mg 静脉滴注, 每天 2 次	15	可比	bc	B 级
刘同赏 (2013 年) [7]	60/60	常规治疗	常规治疗 + F 30mg 静脉滴注, 每天 2 次	14	可比	bc	B 级
卢坤琴 (2012 年) [8]	50/50	常规治疗	常规治疗 + F 30mg 静脉滴注, 每天 2 次	14	可比	abc	B 级
李翠萍 (2014 年) [9]	55/55	常规治疗	常规治疗 + F 30mg 静脉滴注, 每天 1 次	14	可比	abc	B 级
程爱花 (2011 年) [10]	60/60	常规治疗	常规治疗 + F 30mg 静脉滴注, 每天 1 次	14	可比	abc	B 级
向繁 (2012 年) [11]	32/32	常规治疗	常规治疗 + F 60mg 静脉滴注, 每天 1 次	14	可比	abc	B 级
仇爱民 (2013 年) [12]	30/30	常规治疗	常规治疗 + F 30mg 静脉滴注, 每天 2 次	15	可比	abc	B 级

T/C. 治疗组/对照组; F. 法舒地尔注射液; 常规治疗. 常规抗感染、解痉平喘、化痰、吸氧、强心利尿等治疗; 评价指标栏中, a 为总有效率, b 为治疗后 PaO₂, c 为治疗后 PASP

对此作了 Meta 分析。全部研究的异质性检验结果显示, $\chi^2 = 9.90, P = 0.000, I^2 = 100\%$, 表明这些研究是不同质的, 选择随机效应模型计算其合并统计量 (图 2), Meta 分析结果显示: MD = 13.14, 95% CI: 12.49 ~ 13.79, Z = 39.44, P = 0.000, 提示两组间 PaO₂ 的差异有统计学意义, 即在常规治疗基础上, 联合法舒地尔注射液治疗 COPD 合并肺动脉高压可明显改善患

者 PaO₂。(3) 对肺动脉收缩压 (PASP) 的影响: 纳入的 7 篇文献均检测了治疗前后患者 PASP 的结果, 经过异质性检验显示, $\chi^2 = 1464.46, P = 0.130, I^2 = 39\%$, 这些研究具有同质性, 选择固定效应模型计算其合并统计量 (图 3), 结果显示: MD = 5.27, 95% CI: 2.60 ~ 7.94, Z = 3.87, P = 0.000, 提示两组差异有统计学意义。可见联用法舒地尔注射液治疗

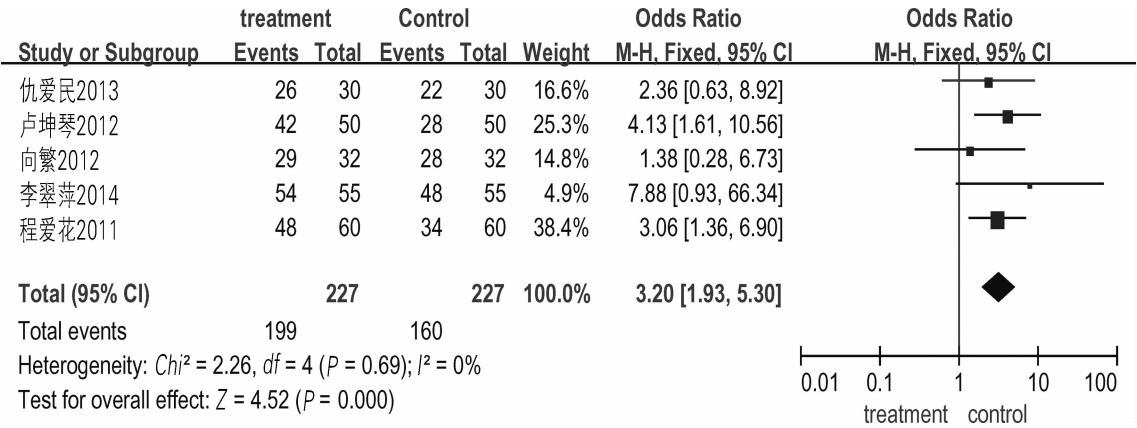


图 1 法舒地尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压疗效的 Meta 分析森林图

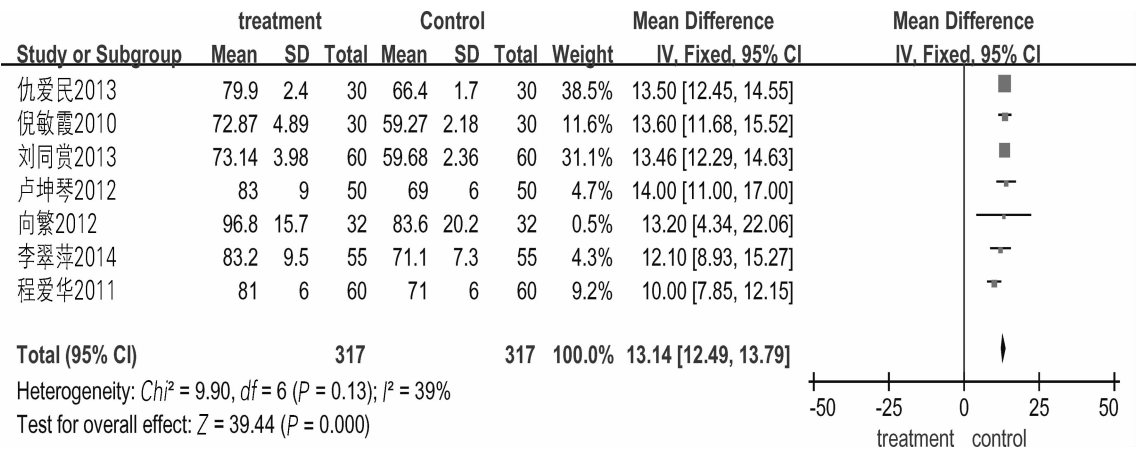


图 2 法舒地尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压 PaO₂ 的 Meta 分析森林图

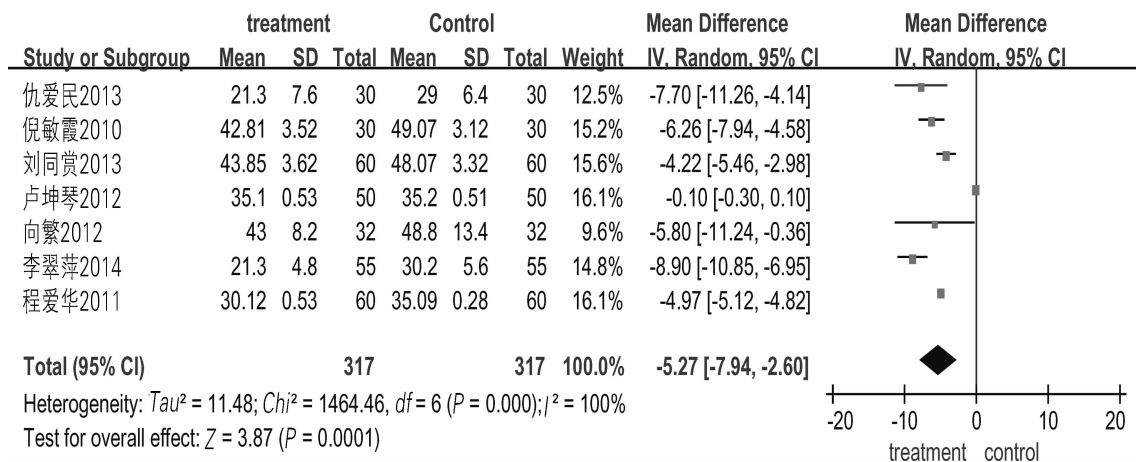
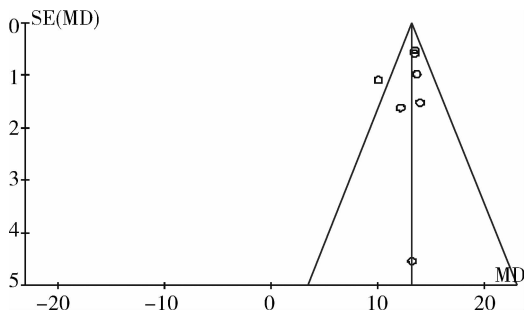


图3 法舒地尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压 PASP 的 Meta 分析森林图

COPD 合并肺动脉高压可明显改善患者 PASP。(4)发表偏倚和敏感度分析:对各研究间 PASP 的影响的分析存在异质性,分析可能为盲法的应用和分配隐藏的不同,或者是统计学异质性不同所致。通过依次舍掉单个试验进行敏感度分析,评价总体临床疗效、 PaO_2 及 PASP 加权均数差稳定性,经观察后发现舍掉单个试验后合并结果的方向无明显改变,因此考虑 Meta 分析结果可靠。从图 4、图 5 中可以看出漏斗两侧分布相对集中,但略不对称,这可能与阴性结果的文献不易发表、使用随机分组和盲法的研究的比例相对较少、每项研究中的样本数相对较少、语言偏倚等因素有关。

图4 法舒地尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压 PaO_2 的 Meta 分析漏斗图

讨 论

1. 纳入研究的特征及质量:本研究纳入的 7 篇文献均属于随机对照试验研究,试验均采用相同诊断和疗效评定标准,均随机对照分组为治疗组与对照组,且两组患者的一般情况比较差异无统计学意义。但也存在方法学质量及报道结果不详细的问题:①所有研究均未描述是否实施分配隐藏和采用盲法;②部分

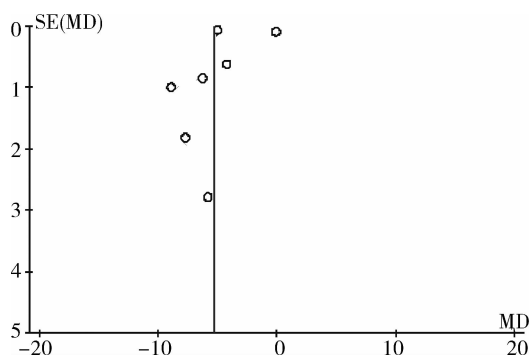


图5 法舒地尔治疗慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压 PASP 的 Meta 分析漏斗图

纳入文献未详细描述具体的随机方案;③各纳入文献中的样本数相对较少。上述问题的存在可能产生偏倚及使结果论证强度有限,影响本系统评价的客观性。

2. 本研究对临床的指导意义:目前 PAH 的治疗主要依赖于药物,除磷酸二酯酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、前列环素类药物外,近年来还发现一些治疗 PAH 有效的新型药物,Rho 激酶抑制剂就是其中的一种^[13]。研究发现,Rho 激酶活性与 PAH 严重程度和耐受时间有显著的相关性^[14],法舒地尔(Fasudil,商品名:川威;批准文号:国药准字 H20040356)注射液是一种新型 Rho 激酶抑制剂,通过与 ATP 竞争 Rho 激酶催化区的 ATP 结合位点,阻断 Rho 激酶活性,抑制肌球蛋白轻链激酶和蛋白激酶等多种蛋白酶的活性,从而抑制血管平滑肌收缩最终阶段的磷酸化达到扩血管的作用,最终使肺血管阻力显著减小^[2]。法舒地尔注射液在 COPD 合并肺动脉高压患者中已得到了广泛的应用,疗效确切,多项临床研究也证实了

这点^[15]。本研究通过对 7 篇 RCT 文献的研究分析,初步确定了联用法舒地尔注射液在 COPD 合并肺动脉高压患者的临床治疗上的有效性。

3. 本研究的局限性和对未来研究的启示:本研究的纳入文献在方法学质量方面存在随机分组方法不明,分配隐藏不清楚,未正确使用盲法等不足,总体质量不高,影响了该系统评价的可靠性;另一方面本研究所有的纳入文献均为中文文献,并且每项研究病例数相对较少,导致合并结果的证据强度较弱。因此在临床上应该正确的认识和合理的应用此类分析,并且要不断收集新的研究资料而使结论得以更新。

综上所述,对既往发表的临床研究的 Meta 分析结果显示法舒地尔注射液治疗 COPD 合并肺动脉高压疗效优于单纯常规基础治疗,可改善患者临床症状及 PaO₂、PASP,值得临床推广使用,但客观的 Meta 分析结论需要高质量的随机对照临床试验,因此,要进一步验证法舒地尔注射液治疗 COPD 合并肺动脉高压的临床疗效,尚需进行更多设计严谨、多中心大样本的随机对照试验证实得出更为科学可靠的结论。

参考文献

- 1 吴松林. 短暂性脑缺血发作的研究进展[J]. 脑与神经疾病杂志, 2002, 10(6): 378-379
- 2 Mouchaers KT, Schalij I, de Boer MA, *et al.* Fasudil reduces monocrotaline - induced pulmonary arterial hypertension: comparison with bosentan and sildenafil [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(4): i800-807
- 3 Ziino AJ, Ivanovska J, Belcastro R, *et al.* Effects of rho - kinase inhibition on pulmonary hypertension, lung growth, and structure in neonatal rats chronically exposed to hypoxia [J]. *Pediatr Res*, 2010, 67(2): 177-182
- 4 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺

- 疾病诊治指南(2007 修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(1): 8-17
- 5 荆志成. 2010 年中国肺动脉高血压诊治指南[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2011, 3(2): 62-81
- 6 倪敏霞, 武晓云, 杨华. Rho 激酶抑制剂法舒地尔治疗 COPD 合并肺动脉高压的疗效观察[J]. 宁夏医学杂志, 2010, 32(12): 1195-1196
- 7 刘同赏, 于连玲, 张华. Rho 激酶抑制剂治疗低氧性肺动脉高压的研究[J]. 中国保健营养, 2010, 55(5): 2273-2274
- 8 卢坤琴, 陈龙. 法舒地尔对 COPD 合并慢性肺源性心脏病肺动脉高压疗效的临床研究观察[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(7): 1336-1337
- 9 李翠萍, 王石. 法舒地尔对 AECOPD 相关性肺动脉高压患者的临床近期疗效分析[J]. 中国医药科学, 2014, 4(19): 44-46
- 10 程爱花, 赵文静, 叶喜科. 法舒地尔治疗继发性肺动脉高压疗效分析[J]. 河北医药, 2012, 33(4): 0541-0542
- 11 向繁, 陈俊, 印季. 盐酸法舒地尔治疗肺动脉高压的临床疗效观察[J]. *PJCCPVD*, 2012, 20(8): 1306-1307
- 12 仇爱民, 祁凤亮, 陶章. 法舒地尔在慢性肺源性心脏病患者中的临床疗效[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(1): 59-60
- 13 Galie N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(20): 2493-2537
- 14 Doe Z, Fukumoto Y, Takaki A, *et al.* Evidence for Rho - kinase activation in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ J*, 2009, 73(9): 1731-1739
- 15 Ishikura K, Yamada N, Ito M, *et al.* Beneficial acute effects of Rho - kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension[J]. *Circ J*, 2006, 70(2): 174-178 (收稿日期: 2015-01-08) (修回日期: 2015-02-02)

¹³¹I - zaptuzumab 对体外培养肿瘤细胞存活的影响

郝振亮 蔡 炯 郑德先

摘 要 目的 为提高单克隆抗体治疗肿瘤效果, 研究测试放射性核素¹³¹I 标记的单克隆抗体 zaptuzumab 对体外培养肿瘤细胞的杀伤作用。**方法** 实验采用 3 种肿瘤细胞, 分别是人 A549 肺腺癌、人 H460 大细胞肺癌和人 MGC-803 胃腺癌细胞。每组细胞采用 4 种不同的处理: 分别是生理盐水、zaptuzumab、¹³¹I - zaptuzumab 和 ¹³¹I。处理 12h 后用 MTS 法测定细胞活性, 用 ANOVA 分析各组之间的统计学差异, 了解 ¹³¹I - zaptuzumab 对肿瘤细胞存活的影响。**结果** ¹³¹I - zaptuzumab 的处理使人 A549 肺腺癌细胞的存活率降低 37.9%, 而 zaptuzumab 和 ¹³¹I 处理分别使人 A549 肺腺癌细胞的存活率降低 8.7% 和 1.9%; ¹³¹I - zaptuzumab

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30500573、30670741)

作者单位: 100730 中国医学科学院北京协和医院核医学科(郝振亮、蔡炯); 中国医学科学院基础医学研究所(郑德先)

通讯作者: 蔡炯, 电子信箱: jiongcai@sina.com